Aus der Königl. Med. Universitäts-Klinik zu Königsberg i. Pr.
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Matthes.

Zur Casuistik der Purpura haemorrhagica mit Blutplättchenmangel.

(Essentielle Thrombopenie, Frank)

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Fakultät der Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr.

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Erich Braemer
aus Flatow Westpr.

KÖNIGSBERG I. PR.
Buchdruckerei Emil Masuhr.
1919.

Gedruckt mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät der königlichen Albertus-Universität zu Königsberg in Preußen.
Referent: Geheimer Med.-Rat Professor Dr. Matthes.

Die Einteilung der Krankeitsformen, die unter dem Begriff der haemorrhagischen Diathesen zusammengefaßt werden, ist bis heute eine rein klinisch-symptomatische.

Bei der durch Lokalisation, äußere Form, Art und Stärke der Blutungen bedingten Vielheit der Symptome und bei der Möglichkeit, in ihrem gemeinschaftlichen Auftreten vielseitig zu variieren, wird auch die Einteilung schwierig, deswegen dauernd unsicher und je nach der klinischen Bewertung strittig.

Anamnestische Feststellungen in Bezug auf gesetzmäßige Erblichkeit der Blutungsbereitschaft (Bluterfamilien) oder sporatisches Auftreten oder der Nachweis von Schädigungen durch einseitige Ernährung. — Hier gestützt auf exakte experimentelle Untersuchungen — geben zwar die Berechtigung, eine gewisse strenge Teilung der Krankheitsformen der haemorrhagischen Diathesen eintreten zu lassen, sodaß differentialdiagnostisch in Wettsreit treten die Haemophilie, der Morgus maculosus Werlhof und der Skorbut bezw. die Möller-Barlow'sche Krankheit (Kindlicher Skorbut); aber auch hier wird in aptypischen Fällen die Differentialdiagnose unmöglich und bleibt mehr minder „Sache subjektiver Anschauung" (Wagner 1).

Während bei der Haemophilie und dem Skorbut dem Bedürfnis nach einem hervorstechenden Merkmal, welches eine isolierte Rubrizierung innerhalb des Begriffes der haemorrhagischen Diathesen berechtigt erscheinen läßt, Genüge getan wird, — — hier durch das ausgesprochen gesetzmäßig erbliche Auftreten — — (Vererbung nur durch weibliche Individuen nur auf männliche) dort (zum mindesten für die eine Form des Skorbuts im Gegensatz zu der problematischen infektiösen Form) durch Aetiologie der Schädigung durch einseitige Ernährung — stellt die Werlhofsche Krank-

heit einen Komplex von Krankheitsformen dar, die zwar alle durch das Auftreten von subkutanen Blutflecken charakterisiert sind, die sich aber in ihrem klinischen Verlauf so weitgehend unterscheiden, daß der Kliniker sich zu einer weiteren Bildung von Untergruppen gezwungen sieht.

Bei alleinigem Auftreten von Hautblutungen ohne sonstige nachweisbare Krankheitserscheinungen spricht man von Purpura simplex. Finden sich gleichzeitig quaddelartige Eruptionen, hat man das Bild der Purpura urticans. Gehen derartige Blutaustritte und urticaähnlichen Oedeme mit rheumatischen Schmerzen einher, so bezeichnen wir diese Form als Pupura rheumatica oder Peliosis rheumatica. Treten zu meist ausgedehnteren Hautblutungen, Blutungen aus den Schleimhäuten, so hat man die Erscheinungen der Pupura haemorrhagica (Morbus maculosus Werlhofii s. str.) Sind ausgedehnte Blutungen aus dem Intestinaltractus im Vordergrund, so hat man die Henochsche Form der Pupura, von welchem Autor außerdem noch eine unter stark bedrohlichen Erscheinungen verlaufende Purpura fulminans beschrieben wird.

Zwei Ansichten stehen sich gegenüber je nachdem mehr das Gemeinsame dieser Krankheitsformen oder das Trennende betont wird. So wenden sich vor allem Morawitz 2) und Litten 3) gegen das „Schematische dieser Trennungen" und erklären alle jene Krankheitsbilder als Unterart ein und derselben Krankheit.

Hiergegen wiederum wendet sich in neuerer Zeit vor allem Frank 4) Er bekennt sich zu der alten Lehre Schönleins, der die mit Gelenkschwellungen, Schmerzen und Fieber auftretende Purpura rheumatica streng von der Purpura haemorrhagica getrennt wissen will und sie in Beziehung zum Gelenkrheumatismus bringt. Nach Frank gehört die Purpura rheumatica, die häufig von Urtica und ödematösen Schwellungen begleitet ist, wahrscheinlich in das Gebiet der anaphylactoiden Erkrankungen.

Die Schwierigkeiten, die sich einer exakten Erkenntnis dieser offenbar mit einer Schädigung des normalen Ablaufs der Blutgerinnung einhergehenden Krankheiten entgegen-

stellen, werden begreiflich, wenn man sich den komplizierten Mechanismus und Chemismus der intra- und extravaskulären Blutgerinnung und ihrer Verhinderung und Hemmung vergegenwärtigt. Noch dazu, wenn man sich bewußt bleibt, daß auch die mechanischen und chemischen Komponenten der modernen Blutgerinnungstheorie nicht restlos erklärt und in ihrem Aufeinanderwirken studiert, sicherlich auch noch nicht vollzählich erkannt sind.

Fußend in der Hauptsache auf den Arbeiten von Alexander Schmidt, Hammarsten5), Morawitz6), Nolf7) und anderen besagt diese Theorie, daß das Zustandekommen der Blutgerinnung an die Anwesenheit und das ordnungsmäßige Aufeinanderwirken einer Reihe von Substanzen aus dem Blut und der Umgebung gebunden ist.

Das im Plasma enthaltene Fibrinogen wird unter Einwirkung des Thrombins (früher Fibrinferment genannt) zu Fibrin und fällt als solches aus.

Das Thrombin entsteht durch das Zusammenwirken mindestens dreier Substanzen: 1. des Serocyms s. Thrombogens — in Serum gelöst, — 2. des Cytocyms, s. Thrombocyms — aus Endothelien, Leucocyten, Blutplättchen — (früher mit der Thrombokinase identifiziert) und 3. der Kalksalze (als Elektrolyt).

Es scheint für das Zustandekommen der Blutgerinnung auch nicht gleichgültig zu sein, in welchem Mengenverhältnis das gebildete Thrombin zu dem vorhandenen Firbinogen steht. Nach Howell8) muß das normale Verhältnis mindestens 1 : 215 Gewichtsteile betragen. Früher als fermentativer Vorgang angesprochen wird der Gerinnungsprozeß jetzt für eine rein kolloid-chemische Fällungsreaktion (Nolf) erklärt. Außerdem entstehen aus allen Organzellen unspezifische, teils die Gerinnung befördernde (thromboplastische) teils sie hemmende Substanzen.

Die Gerinnung innerhalb der Gefäße wird durch eine Reihe im Plasma enthaltener Stoffe, in der Hauptsache aber durch das größtenteils von der Leber abgesonderte Antithrombin gehemmt.

Die mechanische Blutstillung kommt zustande teils dadurch, daß die verletzte Gefäßwand sich retrahiert und das Lumen verschließt, in der Hauptsache aber durch Thrombosierung mittels des geronnenen Blutes (Yatsushiro 9).

Diese wird eingeleitet durch das Zusammenkleben der Bluttplättchen, welche an die Rauhigkeiten des verletzten Gefäßes anstoßen, zerfallen und das Thrombocym freigeben. Aus dem verletzten Gewebe freiwerdende thromboplastische Substanzen unterstützen diesen Vorgang. Es liegt der Gedanke nahe, daß jede Aenderung der Componenten der Gerinnung in quantitativer und qualitativer Hinsicht zu einer Störung des normalen Ablaufs des Gerinnungsvorganges führen muß.

Diese Erkenntnis gab daher den Anstoß, alle Erkrankungen mit pathologischem Verhalten der Blutgerinnung auf Störungen innerhalb der in dem Blutgerinnungsschema festgelegten Faktoren zurückzuführen, und führte zu Untersuchungen, um die für jedes Krankheitsbild eigentümlichen und verantwortlichen Schädigungen zu ergründen.

Am konstantesten in Quantität und Qualität erweißt sich das Fibrinogen. Nirgends hat sich als Ursache für übermäßige Blutung oder Unfähigkeit, Fibrin auszuscheiden, ein einflußreicher Mangel oder eine Minderwertigkeit des Fibrinogens nachweisen lassen. Anders verhält es sich mit dem Thrombocym und seinen Componenten.

Der Einfluß der Kalksalze auf die Blutgerinnung wurde durch die Untersuchungen von Arthus 10) und Pekelharing 11) einwandfrei festgestellt.

Füllt man das Kalzium durch Zusetzen kleiner Mengen von oxalsaurem Kali aus, so bleibt das Blut ungerinnbar. Die Gerinnungsfähigkeit des kalkfreien Blutes wird aber durch Hinzufügen von gelöstem Chlorcalcium sofort wieder hergestellt.

Die Vermutung, das zwischen Störungen der Blutgerinnung und dem Gehalte des Blutes an Kalksalzen Zusammenhänge bestehen müßten, gab Veranlassung zu einer Arbeit von Weiss 12), in der eine beschleunigte oder ver-

zögerte Gerinnung in Abhängigkeit zu einem mehr oder minder großen Kalkgehalt des Blutes gebracht wird, und als praktisch-therapeutische Folgerung die Forderung aufgestellt wird, bei derartigen Erkrankungen mit verlangsamter Gerinnung Kalksalze (Kalcium lacticum) oder kalkreiche Nahrung (Milch) zu verabreichen; bei Krankheiten mit beschleunigter Blutgerinnung aber kalkentziehende Substanzen (Zitronensäure) zu verordnen.

Weiteres Interesse erregten eine Reihe von Substanzen, die teils im Blut selbst, teils in anderen Organen enthalten sind und eine die Gerinnung des Blutes stark verzögernde bis aufhebende Wirkung ausüben.

Hierzu gehört vor allen Dingen das Antithrombin, das Doyen 13) als Leberextrakt darstellte, ferner ein Plasmalipoid, das Cholesterin; während andere Plasmalipoide (Lecithin) und ihnen verwandte Substanzen (Rinderhirnphosphatide) eine exquisit gerinnungsbeschleunigende Wirkung haben, überhaupt für das Zustandekommen der Gerinnung unbedingt gefordert werden müßten. (E. Zak 14).

Untersuchungen von Organen, die an unstillbaren Blutungen beteiligt sind, führten dann auch zu dem Resultat, daß in ihnen Stoffe produziert werden, die dem Antithrombin gleichzusetzen sind.

Diesen Beweis erbrachten Magnus-Alsleben 15) von Phthisikerlungen und Dienst 16) von der Uterusschleimhaut zur Zeit der Menstruation, aber auch von der Schleimhaut der Myome (nicht vom Myomgewebe selbst) und von Placentarpolypen bei gleichzeitigem Nachweis, daß das Gesamtblut dieser Frauen keinerlei Abweichungen vom Normalen darbot.

Bei der biochemischen Analyse der Blutgerinnung erwies sich das Thrombocym s. Cytocym als die wichtigste der thromboplastischen Substanzen.

Die Frage nach seiner Herkunft wurde erst erklärt, als durch die Entdeckung eines dritten Formbestandteiles im Blute, der Blutplättchen, durch Bizzozero 17) der Anstoß zu

eingehenden Untersuchungen über Morphologie und Physiologie dieser Gebilde gegeben wurde.

Über ihre Herkunft sind die Ansichten noch strittig. Die einen erklären sie für Abkömmlinge von roten oder von weißen Blutkörperchen oder von beiden (Brockband 18), von anderen wird diese Abhängigkeit bestritten (Port und Akyama 19) und Bernhard 20); werden die Bluttplättchen vielmehr als präformierte Gebilde des Blutes angesehen. Bestätigt wird diese Ansicht von Laker 21), der die Blutplättchen im unverletzten Fledermausflügel, also unter normalen Verhältnissen, beobachtete. Und nach Untersuchungen von Wright 22) und Ogata 23) werden die Blutplättchen sowohl in pathologischen als auch normalen Verhältnissen von den Knochenmarksriesenzellen gebildet.

Auch Bürker 24) fand bei einem Verfahren zur Anreicherung der Blutplättchen mittels der feuchten Paraffinkammer, daß von einem Zerfall der roten oder weißen Blutkörperchen, wie er entsprechend den Massen an Plättchen eingetreten sein müßte, nichts zu sehen war.

Die Gestalt der Plättchen im frischen Präparat wird als linsenförmig oft mit mehreren Fortsätzen versehen, ihre Größe mit zirka 3 μ angegeben. Auch größere Plättchen werden beobachtet von sternförmiger Gestalt oft mit einem kernähnlichen Innenkörper.

Obwohl Lilienfeld 25) an diesem Innenkörper in seinem färberischen (er färbt sich mit dem Azur der Giemsalösung violett im Gegensatz zu einer bläulichen Randzone) und chemischen Verhalten Aehnlichkeit mit dem Kern der Leukocyten festgestellt hat, ist er nicht als Kern anzusprechen. Trotzdem glaubt man den Plättchen nicht die Eigenschaft selbständigen Lebens absprechen zu dürfen. Dafür zeugen die von Deetjen 26) beobachtete amöboide Bewegung, der lebhafte respiratorische Stoffwechsel (Morawitz und Löber 26) und die Absonderung von peptidspaltenden Fermenten (Abderhalden und Deetjen 26).

Die Blutplättchen sind nach Bürker farblos und stark lichtbrechend; ihre Zahl schwankt nach Port und Akyama 27)

und Fonio 28) unter normalen Verhältnissen zwischen 200000 und 350000 im cmm.

Heute ist man geneigt, den Blutplättchen die allergrößte Bedeutung bei der Blutgerinnung zuzuschreiben und zwar sowohl in chemischer als auch in mechanischer Hinsicht.

Die Plättchen sind nach neueren Untersuchungen (Fonio) die Hauptlieferanten des Thrombocyms. Vor allem aber sollen sie durch Flächenwirkung (Thromboplastisches Moment) vermöge ihrer relativ großen Oberfläche den Anstoß zur Thrombosierung geben. Durch rechnerische Beweisführung erwägt Bürker sogar die Möglichkeit, daß das gesamte Fibrin von den Plättchen bei ihrem Zerfall geliefert wird. Als sicherstehend stellt er aber den Lehrsatz auf, daß die Blutgerinnung in frisch dem Körper entnommenem Blut an den typischen Zerfall der Plättchen geknüpft ist.

Das Verhalten der Blutplättchen bei den Krankheitsformen der haemorrhagischen Diathesen ist nun in neuerer Zeit Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen und Absonderheiten ihrer Eigenschaften, sowohl der chemischen als auch der mechanischen, sind zu Erklärungen und aethiologischen Begründung für Störungen der Blutgerinnung herangezogen worden.

So fand Fonio 29) bei Untersuchungen des Blutes in Bezug auf Thrombocymgehalt und Blutplättchen bei Haemophilie wohl normale, oft erhöhte Blutplättchenzahlen, trotzdem aber einen sehr geringen Thrombocymgehalt. Dagegen zeigt es sich, daß bei einigen Formen von Purpura haemorrhagica zwar normale funktionstüchtige Blutplättchen vorhanden waren aber in geringer Anzahl, sodaß auch hier ein Mangel an Thrombocym resultierte. Dieser Befund erscheint daher Fonio für die Differentialdiagnose — Haemophilie oder Purpura haemorrhagica — von größter Wichtigkeit, ja ausschlaggebend zu sein.

Die Wahrnehmung, daß bei einem Fall von Purpura haemorrhagica die Blutplättchen fast vollkommen fehlten, wurde 1887 von dem Belgier Denys gemacht. Aehnliche

Fälle beschrieben bald darauf Bensaude und Rivet. Spätere Untersucher (Hayem, Coe, Duke, Steiger, Fonio, Gaisböck, Frank 30), Katsch 31) haben diese Beobachtungen vollauf bestätigen können.

* * *

Auch hier kamen in letzter Zeit zwei Fälle von Purpura haemorrhagica zur Beobachtung, welche ebenfalls das von den zitierten Autoren beschriebene Merkmal im Hinblick auf ihre Blutplättchenzahlen zeigten.

I. Krankengeschichte:

Frau Minna Gl., 47 Jahre alt, Malergehilfenfrau, in ihrem Beruf Wäscherin und Plätterin, wurde am 6. VI. 1918 in die Medizinische Klinik Königsberg aufgenommen. Die Mutter der Patientin war lungenkrank. Der Vater litt an Krampfadergeschwüren. Ein Unterschenkel mußte wegen Brand amputiert werden. Er starb mit 77 Jahren. Eine Schwester leidet an Krampfadergeschwüren.

Patientin ist als Kind selten krank gewesen. Außer auf Ausschlag mit kleinen Pickeln, Stichen in den Ohren und Zahnschmerzen infolge sehr schlechter Zähne kann sich die Patientin auf keine Krankeit während der Kindheit besinnen.

Als junges Mädchen will Pat. sehr bleich und blutarm gewesen sein und immer Eisen gebraucht haben. Sie sei wenig leistungsfähig gewesen, habe nur schwer Treppen steigen können, habe aber, da die Eltern krank waren, dauernd schwer arbeiten müssen. Anfangs sei sie als Mädchen in Stellung gewesen, später habe sie gewaschen und geplättet. Sie habe immer stark unter Krampfadergeschwüren zu leiden gehabt. Diese hätten oft sehr stark und sehr lange geblutet. Sie sei oft tagelang herumgegangen und habe dabei gearbeitet, ohne daß die Krampfadergeschwüre aufhörten zu bluten. Mit 27 Jahren hat Patientin geheiratet. Sie hat 5 Kinder und einen Abort gehabt. Vier Kinder sind gestorben. Eins an Brechdurchfall, eins an den

Folgen eines Sturzes aus dem Bett, zwei starben bald nach der Geburt.

Die lebende 17jährige Tochter ist sehr schwächlich, hat nur wenige Male die Regel gehabt, leidet an Fadenwürmern. Bei der Pat. selbst ist die Regel stets gleichmäßig aufgetreten, war niemals besonders stark oder verlängert und ist mit dem 36. Lebensjahr verschwunden.

Eine Wunde am Hals rührt angeblich von einer seit zwei Jahren eiternden Drüse her. Aus ihr soll in den letzten Tagen ebenfalls Blut ausgetreten sein. In betreff ihrer jetzigen Krankheit gibt Patientin an, daß nach anfänglichen Schmerzen im rechten Bein vor ungefähr 6 Wochen das linke Bein zu schwellen anfing, zeitweise sehr stark und bis oben hin. Sie hatte dabei Schmerzen im linken Knie, das sie sich früher einmal verstaucht haben will.

Seit etwa zwei Wochen fühlt sich Pat. matt, so daß sie kaum ihre Arbeit leisten konnte.

Am 2. Juni abends fing es bei Pat. plötzlich an, aus den Gaumen und aus der Nase zu bluten. Das Blut war hellrot und flüssig. Zu gleicher Zeit traten punktförmige dunkle Flecken an den Beinen auf, deretwegen sie den Arzt aufsuchte. Das Nasenbluten verging nicht mehr. Früher hat Pat. nie über solche Blutungen zu klagen gehabt, hat auch nie bemerkt, daß sie nach kleinen Schnittwunden lange blutete.

Auf Anraten ihres Arztes suchte Pat. am 6. VI. die Klinik auf.

Ueber besondere Schmerzen hat Pat. bisher nicht zu klagen gehabt, nur fühlt sie sich sehr schwach.

Befund:

Mäßig kräftig gebaute Frau, von etwas ausgeblutetem Aussehen.

Muskulatur und Fettpolster mäßig entwickelt. Schleimhäute wenig durchblutet.

Zunge blaßrot, feucht; hat etwas blutigen Belag. Zähne fehlen zum größten Teil. Die Alveolarfortsätze sind mit

frischgeronnenem Blut belegt. Am weichen Gaumen finden sich zahlreiche frische Blutaustrittstellen. Tonsillen o. B.

An den Nasenlöchern frische Blutspuren.

Die rechte Halsseite ist unter dem Musculus sternocleidomastoideus an zwei cirsumskripten Stellen braunrot verfärbt und verdickt. Auf Druck entleert sich daraus etwas Blut.

Beiderseits ganz leichtes Knöchelödem. Das rechte Bein ist dünner als das linke.

An beiden Beinen finden sich zahlreiche stecknadelkopf bis linsengroße bläulich rote Flecken, die auf Druck nicht verschwinden. Gleiche Flecken sind weniger zahlreich an beiden Armen und ganz vereinzelt am Rumpfe vorhanden.

An der Innenseite des rechten Unterschenkels ist die Haut in größerer Ausdehnung atrophisch und braun verfärbt. Am Knöchel finden sich die Reste eines Unterschenkelgeschwürs.

Thorax symmetrisch, mäßig elastisch. Rechter epigastrischer Winkel.

Lungengrenzen regelrecht, frei verschieblich.

Atemgeräusch vesikulär, keine Dämpfung.

Herzgrenzen nicht verbreitert. Spitzenstoß im 5. Intercostalraum fühlbar, nicht hebend. Unreiner I. Ton an der Spitze. Töne leise, rein. II. Aortenton stärker akzentuiert als II. Pulmonalton.

Puls 72, regelmäßig, mäßig gefüllt und gespannt.

Abdomen normal konfiguriert, weich, nirgends druckempfindlich. Alte Striae.

Leber nicht vergrößert, Milz nicht palpabel.

Urin: Kein Eiweiß, kein Zucker, kein Urobilinogen.

Sediment o. B.

Reflexe: Pupillen rund, nicht different, reagieren prompt auf Licht und Convergenz. Augenbewegungen frei.

Bauchdeckenreflexe vorhanden.

Patellarreflexe lebhaft.

Babinski negativ.

Romberg negativ.

Blutbild:

8. VI. Haemoglobin 58 %
Erythrocyten 3140000
Leukocyten 6400
Polymorphkernige = 62 %
Lymphocyten = 25 %
Eosinophile = 7 %
Große Mononukl. = 4 %
Mastzellen = 1 %
Blutplättchen 18840

Therapie: Bluttransfusion 20 ccm intra-venös, 100 ccm intramuskulär. Kalcium lacticum.

11. VI. Blutbild:
Haemoglobin 66 %
Erythrocyten 2330000
Leukocyten 5700
Polymorphkernige = 70 %
Lymphocyten = 27,5 %
Eosinophile = 1,5 %
Uebergangsformen = 0,5 %
Mastellen = 0,5 %
Blutplättchen 11650.

14. VI. Schwere Blutung aus Nase und Rachen.

Ordo: Coagulen 70 cmm intramuskulär, 10 % Kochsalzlösung 4 ccm, einige ccm Blut intravenös. Tamponade.

15. VI. Blutbild:
Haemoglobin 64 %
Erythrocyten 2105000
Leukocyten 16300
Polymorphkernige = 80 %
Lymphocyten = 19 %
Eosinophile Zellen = 0,5 %
Uebergangsformen = 0,5 %
Blutplättchen 27365.

17. VI. Tamponade entfernt. Leichte Blutung. Bluttransfusion (Citratblut; 100 ccm Blut mit entsprechender Citratlösung und physiologischer Kochsalzlösung.)

18. VI. Blutbild:
Haemoglobin 48%
Erythorcyten 2190000
Leukocyten 7550
Polymorphkernige = 72%
Lymphocyten = 27%
Eosinophile = 0,5%
Uebergangsformen = 0,5%
Blutplättchen 41250.

20. VI. Blutbild:
Haemoglobin 48%
Erythrocyten 2035000
Leukocyten 9200
Polymorphkernige = 63,5%
Lymphocyten = 31%
Eosinophile = 3,5%
Mastzellen = 1%
Uebergangsformen = 2%
Blutplättchen 52910.

26. VI. Blutbild:
Haemoglobin 53%
Erythrocyten 2125000
Leukocyten 5550
Polymorphkernige = 59,5%
Lymphocyten = 33,5%
Eosinophile = 5,5%
Uebergangsformen = 1%
Mastzellen = 0,5%
Blutplättchen 31875.

27. VI. Seit der letzten Infusion keine Blutung mehr.

7. VII. Gutes Allgemeinbefinden, keine Blutung. Bisweilen Ohrensausen.

12. VII. Blutbild:
Haemoglobin 58%
Erythrocyten 2420000
Leukocyten 3450

Polymorphkernige = 62%
Lymphocyten = 34%
Eosinophile = 2,5%
Uebergangsformen = 0,5%
Blutplättchen 27040.

18. VII. Entlassung ohne Beschwerden. Leichtes Schwächegefühl.

II. Krankengeschichte:

Frau Marie Gr., 47 Jahre alt, wurde zum erstenmal am 24. V. 1918 in die Städt. Krankenanstalt aufgenommen. Die Familienanamnese berichtet nichts Wesentliches. Im besonderen ist von Bluterkrankungen in der Familie nichts bekannt. Die Ernährung war der Zeit gemäß, doch entsprechend vielseitig, Gemüse und Kartoffeln stets ausreichend. Pat. ist angeblich von Jugend auf schwächlich gewesen, seit vielen Jahren leide sie an Magenbeschwerden, die sich in Druck in der Magengegend, unabhängig von den Mahlzeiten äußerten. Erbrechen sei nie eingetreten. Der Appetit sei dauernd gut, Stuhl normal. Blut im Stuhl hat Pat. nie beobachtet.

Pat. ist verheiratet, hat 9 normale Geburten, keine Aborte gehabt. Vier Kinder starben an intercurrenten Krankheiten. Die Regel ist immer normal gewesen, nie besonders stark oder langdauernd. Seit dem 37. Lebensjahr sind die Menses ausgeblieben.

Zu Anfang des Monats hat Patientin an starkem, unstillbaren Nasenbluten gelitten, das selbst nach Tamponade nicht stand. Vor 17 Jahren habe sie eines Tages stark aus dem After geblutet; ein halbes Nachtgeschirr voll.

Befund:

Fettpolster gering, Muskulatur dürftig.

Schleimhäute mäßig gut durchblutet.

Rachenorgane o. B.

Lungengrenzen normal, gut verschieblich. Keine Dämpfung.

Atemgeräusch vesikulär.

Herz normale Grenzen, Töne rein.

Puls 72, regelmäßig, mäßig kräftig.

Abdomen normal gebildet, im ganzen druckempfindlich, kein Tumor palpabel

Lebergrenzen normal.

Milz perkutorisch und palpatorisch nicht vergrößert.

Urin: Kein Eiweiß, kein Zucker.

29. V. Stuhl kein Blut.

30. V. Probefrühstück: freie Salzsäure = 30, Gesamtazidität = 40. Mikroskopisch o. B.

Blutbild:

Haemoglobin 65%
Erythrocyten 3460000
Leukocyten 3100
Polymorphkernige = 66%
Lymphocyten = 27%
Eosinophile = 4%
Uebergangsformen = 3%
Keine pathologischen Formen.

Ordo: Na. cacadyl.

Stuhl keine Parasiteneier.

22. VI.

Haemoglobin 75%.

27. VI. Blutdruck 140—145 mm Hg nach Riva-Rocci.

1. VII. Heute mehrfach Nasenbluten.

Befund: Im Nasenseptum perforiertes rundes Ulcus, schmierig belegt.

Die angestellte Wassermannsche Reaktion zeigte ganz schwache Haemolyse.

Ordo: Jodkalium.

16. VII. Pat. hat noch mehrfach Nasenbluten gehabt, seit mehreren Tagen jedoch nicht mehr.

Entlassung.

Am 6. VIII. suchte Patientin erneut die Anstalt auf. Es ist wieder mehrfach Nasenbluten aufgetreten. Seit ein paar Tagen aber bemerkt Patientin zahlreiche kleinere und größere blaue Flecken am ganzen Körper. Auch klagt sie über größere Schmerzen im Leib.

Befund:

Herz, Lungen o. B.

Abdomen etwas aufgetrieben.

Leber, Milz nicht vergrößert, kein Tumor nachweisbar.

An der Innenseite des linken Oberschenkels, dicht unterhalb der Schenkelbeuge findet sich ein etwa handtellergroßes, striemenförmiges Haematom. Kleinere Haematome an Armen und Beinen. Außerdem kleine stecknadelkopfgroße Flecke am ganzen Körper, hauptsächlich an den Armen, weniger an den Beinen und wenig zahlreich am Rumpf. Das Gesicht ist ganz verschont.

Haemoglobin 80 %
Erythrocyten 5220000

14. VIII.

Haemoglobin 85 %
Erythrocyten 5420000
Leukocyten 5200
Blutplättchen 16500

Ordo: Eisen-Arsen.

26. VIII. Am linken Schienbein nach geringer Stoßverletzung markstückgroßes Haematom.

27. VIII. Nach geringfügigem absichtlichem Kneifen der Haut des rechten Unterarms fünfmarkstückgroßes Haematom.

30. VIII. Wa. negativ.

Bei der Blutentnahme durch Venenpunktion fällt auf, daß nach Entfernen der Kanüle ein großes subkutanes Haematom entsteht, während die Stichstelle der Haut kaum blutet.

Patientin klagt über heftige Schmerzen im Leib.

Kein Befund.

15. IX. Immer noch von Zeit zu Zeit Schmerzen in den Beinen; auch im Genick.

21. IX. Patientin fühlt sich nicht mehr so schwach, keine neue Blutungen.

Entlassung.

Am 25 X. 18 stellte sich Patientin erneut vor. Bis vor 3 Wochen habe sie noch heftiges Nasenbluten gehabt. Seit ihrer letzten Entlassung seien mehrere größere Blutflecken auf dem linken Bein aufgetreten.

Dort finden sich mehrere zehnpfennigstück- bis markstückgroße Haematome. Außerdem sind beide Arme und etwas weniger ausgedehnt beide Beine und der Leib von Blutpünktchen übersät.

Blutbild:

Haemoglobin 75%
Erythrocyten 3880000
Leukocyten 10800
Bluttplättchen 6450.

Nach Stauung am linken Oberarm schießen zahlreiche neue punktförmige Blutungen auf.

Leichter Druck auf den rechten Unterarm erzeugt ein kleinhandtellergroßes Haematom.

30. X. Erneute Vorstellung.

Status idem.

Blutbild: Haemoglobin 80%
Erythrocyten 4500000
Leukocyten 8600
Polymorphkernige = 70%
Lymphocyten = 20%
Eosinophile = 7%
Mastzellen = 0,5%
Uebergangsformen = 2,5%
Keine pathologischen Formen.
Blutplättchen: Im ganzen Objektträgerausstrich nur einige wenige.

Blutungsdauer nicht verlängert.

Gerinnungszeit (in der Bürkerschen feuchten Kammer)
Beginn nach 1,5 Minuten
Ende nach 4,5 Minuten.

Wieder fällt die Bildung eines großen subkutanen Haematoms nach Entfernung der Punktionsnadel auf, bei nicht verstärkter Blutung aus dem Stichkanal.

Es handelt sich somit dem klinischen Verlauf nach um zwei Fälle von Pupura haemorrhagica, dem Blutbilde nach bei beiden Patientinnen um eine Thrombopenie (Frank).

In ihrem klinischen Verhalten mit plötzlichem Auftreten und mehr oder weniger chronischem Verlauf der bedrohlichen Schleimhautblutungen unterscheiden sie sich kaum von den im übrigen beschriebenen Fällen von Thrombopenie.

Auch hier haben wir die Sicherstellung der Differentialdiagnose aus der Anamnese, die eine erbliche Disposition und eine Ernährungsschädigung ausschließt. Dazu gesellt sich der von vielen Autoren erwiesene für einige Fälle von Purpura haemorrhagica pathognomische Blutbefund.

Nur eins hat sich, zum mindesten für den zweiten Fall, trotz mehrmaliger Untersuchung und sorgfältigster Reinigung der Stichstelle nicht nachweisen lassen: von einer verlängerten Blutungszeit außerhalb der Hautoberfläche war nichts zu merken. Dagegen fiel immer wieder die unverhältnismäßig starke intracutane Blutung und vor allem die Blutung aus einem durch Venenpunktion verletzten Gefäß auf. Außerdem machten sämtliche größeren Hautblutungen unbedingt den Eindruck, daß ein Trauma vorangegangen sei. Diese Beobachtung wurde durch das leichte Experiment gestützt, daß nach geringfügigen Verletzungen, wie gelindes Kneifen, das keinerlei Schmerzempfindung auslöste, jedesmal prompt ein ausgedehntes Haematom auftrat.

Es ließ sich der Verdacht nicht abweisen, daß man es hier mit so leicht verletzlichen Gefäßen zu tun habe, daß die geringste Belastung zu ausgedehnter Kontinuitätstrennung und damit zum Austritt der roten Blutkörperchen in die Umgebung führen konnte.

Dagegen konnte nicht der Eindruck gewonnen werden, dass ein irgendwie einflussreicher Fermentmangel vorhanden sei, denn die Blutgerinnung trat in jedem Fall prompt ein, falls nur die mechanischen Umstände günstig waren. Dies war jedesmal der Fall, wo es galt, eine subkutane Blutung zum Stillstand zu bringen. Das unter die Haut ausströmende Blut musste bei dem Druck, den es selbst bald auf seine

Umgebung ausübte, gleich einer Tamponade wirken. Ungünstiger lagen natürlich die Verhältnisse bei Schleimhautblutungen, da hier keine natürliche solide Decke als Widerlage gegen den Bluttampon dienen konnte.

Unerklärlich jedoch in jedem Falle bleibt die Blutungsbereitschaft der Gefäße, auffällig bleibt auch der Blutbefund mit seiner Verminderung bis fast vollkommener Aufhebung der Blutplättchen.

Mit Frank in dem Mangel der Blutplättchen die Aetiologie der abnormen Blutungsbereitschaft zu sehen, also eine rein mechanische auf der fehlenden Schutzwirkung durch diese Gebilde beruhende Erklärung zu geben, befriedigt nicht, wie Katsch darlegt.

Denn einmal ist die Vorstellnng schwierig, wie selbst bei normalen Blutplättchenzahlen, die relativ geringen Mengen von Plättchen die an Zahl weit überlegenen roten Blutkörperchen am Austritt hindern könnten. Sodann aber wäre unerklärlich, warum es bei andern Erkrankungen, wie zum Beispiel bei Leukaemieen, die zuweilen mit vollständigem Schwund der Plättchen einhergehen, nicht immer ebenfalls zu derartigen Erscheinungen kommt. Sodann stehen ungeklärt dieser Frankschen Theorie all die Purpurafälle ohne Abnahme der Plättchenzahl gegenüber.

Der Gedanke läßt sich nicht unterdrücken, daß eine gewisse Veränderung oder krankhafte Beeinflussung der Gefäße zum mindesten mit im Spiel ist; wie es auch R. Klinger 32) in seiner Arbeit: „Studien über Haemophilie“ für das Auftreten von Symptomen von haemorrhagischer Diathese fordert.

Unverständlich wird diese pathologische Blutungsbereitschaft bleiben, solange das schädigende Moment, das vielleicht auch an dem Auftreten der Thrombopenie Schuld trägt, ungeklärt ist.

Als Gründe für eine Verminderung der Blutplättchen kommen nach Frank in Betracht: entweder eine mangelhafte Bildung von Plättchen auf Grund einer mangelhaften Bildung ihrer Mutterzellen, der Magacariocyten, oder es unterbleibt trotz genügender Bildung von Knochenmarksriesenzellen die

Abschnürung der Plättchen. Beides erscheint bei der Purpura haemorrhagica nicht wahrscheinlich bei dem Fehlen jeglicher pathologischer Formen im Blutbild. Verständlich ist dagegen das Verschwinden der Blutplättchen bei den Leukaemieen. Hier wird durch Ueberwuchern der Myelo- und Lymphoblasten das normale Knochenmark verdrängt.

Es bleibt dann für die Erklärung des Blutplättchenschwundes bei der Purpura haemorrhagica nur die Hypothese, daß hier trotz normaler Bildung von Plättchen eine rapide Zerstörung dieser Gebilde vor sich geht. Die Beobachtung, daß nach Transfusionsversuchen die eingeführten normalen Blutplättchen sehr bald ebenfalls verschwinden, unterstützt diese Vermutung.

Nun haben Untersuchungen von Bernhard 33) ergeben, daß bei Sepsis, namentlich bei Typhus und Scharlach, eine erhebliche Steigerung von Blutplättchen in Milz und Leber gefunden wird; zum Teil frei in den Milzsinus und in der Pulpa, teils innerhalb den monocytären Pulpazellen und auch innerhalb der Endothelzellen der Milzsinus. Dann fanden sich aber auch in den den Pulpazellen der Milz gleichenden großen Zellen der Mesenterialdrüsen, endlich auch in den sogenannten Kupferschen Sternzellen der Leberkapillaren Blutplättchen in großer Zahl.

Diese Befunde erscheinen Bernhard einen massenhaften Untergang dieser Blutelemente an den angeführten Stellen zu beweisen.

Den gleichen Beweis führten ex juvantibus Kaznelson und Schlüter 34), welche bei Fällen von „essentieller Thrombopenie“ nach Milzexstirpation Heilung sahen.

Zu der bekannten haemolytischen Punktion der Milz gesellt sich also hier noch eine thrombolytische.

Wird durch diese Entdeckungen das Symptom des Blutplättchenmangels verständlich, so bedarf das offenbar ebenfalls vorhandene Symptom der pathologischen Durchlässigkeit der Gefäße noch einer Erklärung.

Nach dieser Richtung weist ein Befund Canattas 35).

In einem Falle von ausgebreiteter Tuberkulose bei einem 1,5jährigen Kinde stellten sich ausgesprochene Erscheinungen einer Purpura haemorrhagica ein, unter denen das Kind ad Exitum kam. Die Autopsie zeigte, daß bei der ausgebreiteten Tuberkulose auch die Nebennieren hochgradig verändert waren.

Canatta nimmt nun an, daß es auf Grund dieser Veränderungen zu einem Ausfall des Nebennierensekretes, des Adrenalins, gekommen sei. Dieses habe aber neben seiner den Tonus der Gefäße steigernden Wirkung auch noch die Fähigheit, Toxine zu neutralisieren. Bei seinem Wegfall muß es nun zu einer doppelten Schädigung der Gefäße kommen, denn jetzt können die Bakteriengifte ungehemmt auf die außerdem atonischen Gefäße wirken und so den Durchtritt der roten Blutkörperchen ermöglichen Diese Hypothese erklärt nach C. auch die Tatsache, daß es bei schweren Intoxikationen nur so selten zu purpuraähnlichen Erscheinungen kommt. Es muß eben neben der Intoxikation oder Infektion noch zu einer Schädigung der Nebennieren kommen.

So bestätigen die oben beschriebenen Fälle wiederum, daß sich aus dem klinischen Bilde der Purpura haemorrhagica eine Form, charakterisiert durch die Verminderung oder das Fehlen der Blutplättchen, scharf umgrenzt absondern läßt.

Für eine pathogenetische Begründung nach Canatta, d. h. für eine Schädigung der Nebennieren, ließ sich in beiden Fällen kein Anhaltspunkt finden.

Man könnte vielleicht versucht sein, den auffälligen Zufall, daß beide Frauen sehr früh in die Menopause gekommen sind, (beide mit ungefähr 36 Jahren) in Zusammenhang mit Schädigungen der Drüsen mit inneren Sekretion zu bringen, wobei natürlich ungeklärt bleibt, ob diese Erscheinung mit der eigentlichen Erkrankung an Purpura haemorrhagica in Beziehung steht.

Literatur.

1) Wagner. Ueber sporadischen Skorbut. Münchner med. Wochenschrift 1904 Nr. 36/37.
2) Morawitz. Handbuch der Inneren Medizin von Mohr Stähelin.
3) Litten. Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie von Nothnagel.
4) Frank. Die essentielle Thrombopenie. Berliner Klinische Wochenschrift 1915 Nr. 18/19.
5) A. Schmidt, Hammarsten Cit. bei Ladwig, die neueren Arbeiten über die Chemie des Blutes. Wiener allg. Med. Zeitung Nr. 3/4 Jahrgang 1891.
6) Morawitz. Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung Deutsches Archiv für Klinische Medizin 1904 Bd. 79.
7) Nolf. Physiologie der Blutgerinnung. XIII. franz. Kongress für Innere Medizin. Paris 13.—16. Oktober 1912.
Derselbe: Ergebnisse der Inneren Medizin Bd. 10.
8) Howell. Ref. Nr. 1061 im Centralblatt für Biochemie und Biophysik 1911.
9) Yatsushiro. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 1914. Bd. 125.
10) Arthus. Recherches sur la coagulation du sang Paris 1890, thèse.
11) Pekelharing. Ueber die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes. Internationale Beiträge zur wissenschaftlichen Medizin. Festschrift Rudolf Virchow 1891. — 10. und 11. cit. nach Grützner. Einige neuere Arbeiten betreffend die Gerinnung des Blutes. Münchner med. Wochenschrift 1892, Nr. 1 und 2.

12) Weiß. Die Blutgerinnung in ihren biochemischen und klinischen Beziehungen. Wiener med. Gesellschaft 22. IV. 1910 (Ref. Münch. med. Woch. 1910.)

13) Doyen. Ref. Nr. 2272 im Centralblatt für Biochemie und Biophysik Cit. nach Dienst. Die Ursache für die Gerinnungsunfähigkeit des Blutes bei der Menstruation. Münch. med. Wochenschrift 1912 Nr. 51.

14) E. Zak. Studien zur Lehre von der Blutgerinnung. Bericht der Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde. Wien 5. XII. 1912.

15) Magnus-Alsleben. Ueber Ungerinnbarkeit des Blutes bei Haemoptoe der Phthisiker.

16) Dienst. Die Ursachen für die Gerinnungsunfähigkeit des Blutes bei der Menstruation. Münch. med. Woch. 1912 Nr. 51.

17) Bizzozero. Ueber einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Blutgerinnung. Virch. Arch. Bd. 90. 1882.

18) Brockband. Clinical notes on blood plates. Lancet London 1912 I.

19) Port und Akyama. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 106.

20) Bernhard. Ueber Blutplättchenbefunde in inneren Organen. Beitrag zur Kenntnis des akuten Milztumors, insbesondere bei Scharlach. Zieglers Beiträge zur path. Anat. und allg. Path. Bd. 55 Heft 1.

21) Laker. Die Blutplättchen sind konstante Formelemente des normal cirkulierenden Blutes. Virch. Arch. Bd. 116, 1889.

22) Wright. Virch. Arch. Bd. 186. Publ. Mass. Gen. Hosp. 1910.

23) Ogata. Untersuchungen über die Herkunft der Blutplättchen. Zieglers Beiträge zur path. Anat. und allg. Path. Bd. 52. 1912.

24) Bürker. Blutplättchen und Blutgerinnung. Münch. med. Woch. 1904 Nr. 27.

25) Lilienfeld. Ueber Blutgerinnung. Zeitschrift für phys. Chemie. Bd. 20. 1895.

26) a) Deetjen. Zeitschrift für physil. Chem. Bd. 63. Handbuch für biochem. Arbeitsmethoden von Abderhalden Bd. 6.
b) Morawitz und Löber. Pflügers Arch. Bd. 140.
c) Abderhalden und Deetjen. Zeitschr. für physiol. Chem. Bd. 53.
Cit. nach Frank.

27) Port und Akyama. Klin. Untersuchungen über Blutplättchen. Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 106. 1912.

28) Fonio. Ueber ein neues Verfahren zur Blutplättchenzählung. Deutsch. Zeitschrift f. Chirurg. Bd. 117. 1912.

29) Fonio. Ueber die Gerinnungsfaktoren des haemophilen Blutes. Mitteilungen Grenzgebiete. Bd. 28. Heft 2.

30) Cit. nach Frank. Die essentielle Thrombopenie. Berl. klin. Woch. 1915.

31) Katsch. Purpura mit und ohne Thrombopenie. Münch. med. Woch. 1918. Nr. 33.

32) R. Klinger. Studien über Haemophilie. Zeitschr. für klin. Med. 85 Bd. 5. und 6. Heft.

33) Bernhard. Ueber Blutplättchenbefunde in inneren Organen. Zieglers Beiträge zur phath. Anat. und allg. Path. Bd. 55. Heft 1.

34) Schlueter. Ueber die Heilung eines Falles von essentieller Thrombopenie durch Milzexstirpation. Inaugural-Dissert. Berlin 1917.

35) Canatta. Zur Phatogenese der Purpura haemorrhagica. Deutsche Med. Woch. 1911. Nr. 21.

Lebenslauf.

Geboren am 20. Februar 1891 zu Flatow Westpr. als Sohn des Oberwachtmeisters Adolf Braemer und seiner Frau Auguste geb. Schwarznecker.

Ostern 1912 bestand ich die Abgangsprüfung am Realgymnasium zu Dirschau.

Bis Kriegsausbruch 1914 studierte ich in Königsberg und München und trat dann in das Infanterie-Regiment 61 Thorn ein.

Wegen Verwundung im September 1916 als Reserveoffizier verabschiedet studierte ich weiter in München, Frankfurt a. M. und Königsberg. Hier bestand ich am 7. Januar 1918 die ärztliche Prüfung.